

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-501228

(P2001-501228A)

(43) 公表日 平成13年1月30日 (2001.1.30)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 8 B 37/00		C 0 8 B 37/00	Z
A 6 1 K 47/36		A 6 1 K 47/36	
C 0 8 F 8/30		C 0 8 F 8/30	
20/04		20/04	
C 0 8 L 5/00		C 0 8 L 5/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平10-511342  
(86) (22) 出願日 平成9年8月29日 (1997.8.29)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年2月26日 (1999.2.26)  
(86) 国際出願番号 P C T / F R 9 7 / 0 1 5 3 4  
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 0 8 8 9 7  
(87) 国際公開日 平成10年3月5日 (1998.3.5)  
(31) 優先権主張番号 9 6 / 1 0 6 0 1  
(32) 優先日 平成8年8月30日 (1996.8.30)  
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 ソシエテ・ド・コンセイユ・ド・ルシエル  
シエ・エ・ダアツプリカーション・シヤン  
テイフイツク・(エス・セー・エール・ア  
ー・エス)  
フランス国・エフ-75016・パリ、リュ・  
デユ・ドクトゥール・ブランシュ、51/53  
(72) 発明者 エル マントニ、ナダ  
フランス国 エフ-75116 パリ、リュ  
アメラン、46  
(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリカルボン酸重合体を基材とする架橋共重合体

(57) 【要約】

本発明は、未架橋ポリカルボン酸重合体基材とする架橋共重合体であって、少なくとも一種のポリカルボン酸多糖を含有する架橋共重合体に関する。また、本発明は、これらの共重合体の製造方法及び特に医薬組成物の支持体としての使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

1. 未架橋ポリカルボン酸重合体と、少なくとも2個のアミン官能基を有する架橋剤とを基材とする架橋共重合体であって、少なくとも1種のポリカルボン酸多糖と、ポリカルボン酸多糖ではない他の少なくとも1種の未架橋ポリカルボン酸重合体とからなる架橋共重合体。

2. 前記ポリカルボン酸多糖がグリコサミノグリカン、ペクチン酸又はアルギン酸の中から選択されるものである請求項1記載の共重合体。

3. 前記ポリカルボン酸多糖がヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸の中から選択されるグリコサミノグリカンである請求項1又は2のいずれか1項に記載の共重合体。

4. 前記のポリカルボン酸多糖ではない未架橋ポリカルボン酸重合体がポリカルボン酸アクリル重合体、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリマレイン酸、ポリリンゴ酸又はポリフマル酸の中から選択されるものである請求項1～3のいずれか1項に記載の共重合体。

5. 前記のポリカルボン酸多糖ではない未架橋ポリカルボン酸重合体がポリカルボン酸アクリル重合体である請求項1～4のいずれか1項に記載の共重合体。

6. 前記ポリカルボン酸アクリル重合体がポリアクリル酸又はポリメタクリル酸である請求項5記載の共重合体。

7. 前記架橋剤がジアミン、天然アミノ酸、合成アミノ酸又はポリアミンの中から選択されるものである請求項1～6のいずれか1項に記載の共重合体。

8. 前記アミノ酸がリシン、ヒスチジン又はオルニチンの中から選択されるものである請求項7記載の共重合体。

9. 前記ジアミンがエチレンジアミン、ブタンジアミン、ヘキサレンジアミン、ヘプタンジアミン、オクタンジアミン及びドデカンジアミンの中から選択されるものである請求項7記載の共重合体。

10. 前記ポリアミンがキトサン、ポリオルニチン又はポリリシンの中から選択されるものである請求項7記載の共重合体。

11. 前記ポリカルボン酸多糖が結腸の細菌相によって分解されるものである

請求項1～10のいずれか1項に記載の共重合体。

12. 前記ポリカルボン酸多糖がコンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ペクチン酸又はヘパリンの中から選択されるものである請求項11記載の共重合体。

13. 前記ポリカルボン酸多糖がコンドロイチン硫酸であり、前記の別のポリカルボン酸重合体がポリアクリル酸又はポリメタクリル酸であり且つ前記架橋剤がリシン又はヒスチジンである請求項1～8、11及び12のいずれか1項に記載の共重合体。

14. 前記未架橋ポリカルボン酸重合体を水性媒体中で活性化剤と前記架橋剤との存在下で反応させることを特徴とする請求項1～13のいずれか1項に記載の共重合体の製造方法。

15. 前記活性化剤がカルボジイミド、キノリン誘導体及び混成無水物の中から選択されるものである請求項14記載の方法。

16. 少なくとも1種の活性成分と、不活性支持体又は賦活剤として請求項1～10のいずれか1項に記載の共重合体の少なくとも1種とを含有する医薬組成物。

17. 少なくとも1種の活性成分と、不活性支持体又は賦活剤として請求項11～13のいずれか1項に記載の共重合体の少なくとも1種とを含有する医薬組成物。

18. 徐放のための請求項16～17のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用。

19. 生体付着性医薬システムとしての請求項16～17のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用。

20. 結腸レベルにおける活性成分の特異的徐放のための請求項17記載の医薬組成物の使用。

21. 結腸の病気の治療用の活性成分を運搬するための請求項20記載の使用。

22. 結腸レベルで吸収される活性成分を運搬するための請求項20記載の使用。

23. 消化管の上部で分解される活性成分を運搬するための請求項20記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## ポリカルボン酸重合体を基材とする架橋共重合体

本発明は未架橋重合体を基材とする架橋共重合体であって、少なくとも1種のポリカルボン酸多糖を含有する架橋共重合体に関する。また、本発明はこれらの共重合体の製造方法及びその使用特に医薬組成物の支持体(すなわち担体)としての使用に関する。

場合によっては変性されていてもよい、ポリカルボン酸多糖を含有する重合体構造をもつある種の化合物が、文献に記載されている。例えば、国際特許出願公開第W089/02445号明細書には、ヒアルロン酸を基材とするゲルが記載されている；しかし、このゲルはその構造においてヒアルロン酸のみを含有するものであり、他のポリカルボン酸重合体は含有していない。また、このゲルの調製には架橋剤は使用されていない。このようにして得られるこの化合物は、主として外科で使用される。国際特許出願公開第W091/16881号明細書には、数ある中で、変性重合体すなわち糖がグラフトされた重合体により構成されるマトリックスと活性成分との組合わせが記載されている。この変性重合体はコンドロイチン硫酸のような天然高分子である。しかしながら、このマトリックスは1種類の重合体だけしか含有していない。

ポリカルボン酸重合体を基材とする本発明の共重合体は、少なくとも1種のポリカルボン酸多糖と、多糖ではないポリカルボン酸重合体の少なくとも1種とを含有する。多糖とそれとは別種のポリカルボン酸重合体とを組合わせると、該多糖の諸特性例えば親水性を調節することが可能になる。このようにして、それを使用することにより適当な分解性を有する共重合体を得られる。さらにまた、本発明の共重合体は水性媒体中で調製するのが都合がよい。重合体構造中の溶媒を完全に除去することはほとんど不可能であるので、これは大きな利点である。一般的に、微量の残留水性溶媒が存在することは、微量の残留有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドよりも許容され易いし、しかも許容される。

本発明の要旨は、未架橋ポリカルボン酸重合体と、アミン官能基を少なくとも

2個有する架橋剤とを基材とする架橋共重合体であって、少なくとも1種のポリカルボン酸多糖と、ポリカルボン酸多糖ではない別の未架橋ポリカルボン酸重合体の少なくとも1種とを含有してなる架橋共重合体である。

前記の未架橋ポリカルボン酸多糖は、例えばグリコサミノグリカン、ペクチン酸、アルギン酸、デキストランのカルボン酸誘導体例えばカルボキシメチルデキストラン、又はセルロースのカルボン酸誘導体例えばカルボキシメチルセルロースの中から選択できる。グリコサミノグリカンの中から、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸又はこれらの混合物を挙げることができる。多糖ではない前記のポリカルボン酸重合体の中から、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリマレイン酸、ポリリンゴ酸又はポリフマル酸、ポリカルボン酸アクリル重合体例えばポリアクリル酸、ポリメタクリル酸又はこれらの共重合体、例えば Eudragits® L及びSを挙げる

ことができる。ポリカルボン酸重合体という用語は、前記の重合体、さらにはこれらの重合体の部分又完全置換誘導体、例えば前記重合体のエステル、アミド又は塩；これらのポリカルボン酸重合体又は前記のその誘導体中に存在する単位を含有する共重合体、さらにまたこれらの重合体及び／又はその誘導体及び／又は前記の共重合体の混合物を包含する。

本発明のさらに詳しい要旨は、前記の架橋共重合体であって、前記の多糖がペクチン酸、アルギン酸、グリコサミノグリカン、好ましくはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸又はこれらの混合物の中から選択されるものであることを特徴とする架橋共重合体である。

本発明のさらに詳しい要旨は、前記の架橋共重合体であって、前記のポリカルボン酸多糖ではない未架橋ポリカルボン酸重合体がポリカルボン酸アクリル重合体、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリマレイン酸、ポリリンゴ酸又はポリフマル酸の中から選択されるものであることを特徴とする架橋共重合体である。前記のポリカルボン酸多糖ではない未架橋ポリカルボン酸重合体はポリカルボン酸アクリル重合体であるのが好ましく、ポリアクリル酸又はポリメタクリル

ル酸であるのがさらに好ましい。

本発明の未架橋ポリカルボン酸重合体は、該重合体同士が架橋剤によって結合される。この架橋剤は、前記の未架橋カルボン酸重合体の遊離のカルボン酸官能基と反応することができるアミン官能基を少なくとも2個含有する。前記架橋剤は、例えば、タンパク質、ポリアミン、トリアミン、ジアミン、天然又は合成アミノ酸、あるいは前記の化合物の誘導体、例えばその塩、エステル又はアミドの中から選択することができる。前記のアミノ酸の中から、例えばアルギニン、リシン、ヒスチジン及びオルニチンを挙げることができる。前記のジアミンの中から、エチレンジアミン、ブタンジアミン、ヘキサレンジアミン、ヘプタンジアミン、オクタンジアミン又はドデカンジアミンを挙げるすることができる。前記のポリアミン中から、キトサン、ポリアミノ酸例えばポリリシン又はポリオルニチン、及びこれらのポリアミンの共重合体を挙げることができる。また、前記架橋剤は、スベルミン、スベルミジン、メラミン、グアニジン又はジエチレントリアミンのような化合物の中から選択することもできる。使用する架橋剤はアミノ酸であるのが好ましく、しかもリシン、オルニチン又はヒスチジンであるのが都合がよい。

また、本発明のさらに詳しい要旨は、前記の架橋共重合体であって前記のポリカルボン酸多糖が結腸の微生物相(microbial flora)によって分解され得るポリカルボン酸多糖、例えばコンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ペクチン酸又はヘパリンであることを特徴とする架橋共重合体である。

本発明のさらに詳しい要旨は、前記の架橋共重合体であって前記ポリカルボン酸多糖がコンドロイチン硫酸であり、別の前記ポリカルボン酸重合体がポリアクリル酸及びポリメタクリル酸の中から選択されるものであり且つ前記架橋剤がリシン又はヒスチジンであることを特徴とする架橋共重合体である。

また、本発明の要旨は、前記の架橋共重合体の製造方法であって、前記架橋共重合体を構成する前記の未架橋ポリカルボン酸重合体を、少なくとも2個のアミン官能基を有する架橋剤と活性化剤との存在下に適当な反応媒体中で反応させることを特徴とする架橋共重合体の製造方法である。前記の架橋共重合体の製造は水性媒体中で行うのが好ましい。水性媒体という用語は、水を含有するか、又は

1種又はそれ以上の水混和性の溶媒、例えばアセトン又はエタノールのような低

級アルコールと混合した水を含有する媒体のみを意味する。前記の水性媒体は水だけからなるものが好ましい。本発明の方法は種々の方法で実施することができる。実際には、本発明の方法は、前記未架橋ポリカルボン酸重合体と前記の架橋剤とを一緒に混合し、次いで前記活性化剤を加えることからなり得る。また、本発明の架橋方法は、前記の未架橋ポリカルボン酸重合体と前記活性化剤とを一緒に混合し、次いで前記架橋剤を加えることからなり得る。また、該方法は前記共重合体を構成する前記未架橋ポリカルボン酸重合体のうちの1種を架橋し、前記重合体を架橋剤と混合し次いで活性化剤と混合するか又は活性化剤と混合し次いで架橋剤と混合し、次いで前記反応媒体に別種の未架橋ポリカルボン酸重合体の少なくとも1種を加えて、この別種の未架橋ポリカルボン酸重合体の少なくとも1種を該反応混合物中に存在する前記重合体と架橋させることからなり得る。本方法の実施中に、導入される前記の種々の反応剤は選択した反応媒体に予め可溶化させ得る。前記の未架橋ポリカルボン酸重合体と架橋剤は水性媒体中で可溶化するまで一緒に混合し、次いで活性化剤を加えるのが好ましい。本方法は、 $-30\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度、好ましくは $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度、最も好ましくは周囲温度で実施される。前記の架橋の方法を実施する温度は導入される前記反応剤の崩壊又は分解温度よりも低いのは勿論のことである。

反応剤すなわち前記の未架橋ポリカルボン酸重合体、架橋剤及び活性化剤の相対量は、得ようとする共重合体の特性に応じて変化させ得る。前記の未架橋ポリカルボン酸重合体の割合は、基材単位当たりの存在するカルボキシ官能基のモル量に対して定義される。前記の未架橋ポリカルボン酸重合体は0.01~100のモル比の範囲内で変化させ得る。カルボキシル官能基全量に対する架橋剤のモル比は0.01から100まで変化させ得る。カルボキシル官能基全量に対する活性化剤のモル比は0.01から100まで変化させ得る。

前記の活性化剤はペプチド合成に常用されているカップリング剤の中から選択し得る。すなわち、活性化剤は、例えばカルボジイミド、キノリン誘導体及び混成無水物(mixed anhydrides)の中から選択し得る。カルボジイミドの例としては

、例えばN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)の塩酸塩のようなハロゲン化水素塩、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチル)カルボ

ジイミド(CMC)を挙げることができる。キノリン誘導体の例としては、2-エトキシ-N-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、N-イソブトキシカルボニル-2-イソブトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(IIDQ)、N-イソブトキシカルボニル-2-メトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(IMDQ)、N-イソブトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(IEDQ)を挙げることができる。混成無水物の例としては、クロロ蟻酸エステル、さらに詳しくはクロロ蟻酸イソブチルエステル(IBC)を挙げることができる。使用する活性化剤はN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドの塩酸塩であるのが好ましい。

本発明の架橋共重合体は、例えば医薬、化粧品、生体臨床医薬、家畜、化学、農薬又は農食物(agroalimentary)分野で使用できる。

本発明のさらに別の要旨は、少なくとも1種の活性成分と、不活性支持体又は賦活剤として少なくとも1種の本発明の架橋共重合体とを含有する医薬組成物である。活性成分という用語は、治療活性をもつ物質又は複数の物質の混合物をいう。

かかる組成物は、当業者に知られている標準的方法により前記の種々の成分から製造することができる。かかる組成物は、例えば、マトリックス錠剤(matrix tablets)、本発明の共重合体で被覆した錠剤、多層化錠剤、マトリックスペレット、ペレット又は本発明の共重合体で被覆した微細粒子の形態で提供し得る。これらの微細粒子及びペレットはカプセルに入れてもよいし、入れなくてもよい。また、前記の組成物は本発明の共重合体が少なくとも一つの成分である微細粒子又はナノ粒子の形態で提供し得るし又は経口投与を可能にする他の形態でも提供し得る。また、前記の組成物は、選択した又は適当な投与方法に適した別の形態、例えば坐薬又は局部施用又は注射用の調剤で提供し得る。有効な薬理作用、特に治療作用を可能にする活性成分の量は、活性成分の種類、治療すべき患者の年齢及び病気によって変化させ得る。



また、本発明の要旨は、活性成分の徐放のための本発明の医薬組成物の使用である。

また、かかる組成物は、場合によっては最初のポリカルボン酸重合体の特性、例えば生体同化(biointegration)に依存する他の特性も有し得る。従って、本発

明の医薬組成物は、生体付着性医薬システムとしても使用できる。従って、本発明の要旨は、生体付着性(bioadhesive)医薬システムとしての本発明の医薬組成物の使用でもある。

含有するポリカルボン酸多糖を結腸の細菌相で分解できる前記の組成物は、微生物相の作用による結腸レベルでの特異的徐放システムとしても使用できる。微生物相の作用による結腸のレベルにおける特異的徐放の概念は、消化管の上部でわずかに分解されるか又は分解されない物質を代謝する可能性をもつ極めて豊富な微生物相を有する結腸の性質に基づく。かかる組成物は、結腸の病気の治療であって、かかる組成物の有効性を高め且つ副作用を軽減させる治療を目的とする活性成分を運搬するのに特に適している。これら活性成分としては、ステロイド例えばデオキサメタゾン及びヒドロコルチゾン；非ステロイド系抗炎症剤、例えば5-アミノサリチル酸；抗新生物質剤、例えばメトトレキセート(methotrexate)、タモキシフェン(tamoxifen)；抗癌剤及び化学療法剤が挙げられる。また、かかる組成物は、結腸レベルでより効率的に吸収される活性成分、例えばステロイド又はキサンチンを運搬するのに特に適している。前記組成物の結腸レベルでの直接投与はかかる組成物の効果を高めることを可能にする。また、かかる組成物は、消化管の上部で分解される活性成分を運搬するのに特に適している。これらの活性成分の中から、ペプチド及びタンパク質、例えば経口用ワクチン、インスリン、避妊性ペプチド、プラスミノゲン活性化ペプチド、成長ペプチド、LH/RHを挙げることができる。

以下に実施例を示し、前記の方法を例証する。実施例はいずれにしる本発明の範囲を限定するものと考えられるべきではない。

#### 実験の部

##### 実施例 1

コンドロイチン硫酸(コンドロイチン硫酸Aが70%、コンドロイチン硫酸Cが30%)(CS)のナトリウム塩1.33g、ポリメタクリル酸(PMA)のナトリウム塩0.29g及びL-リシン塩酸塩3.35gを蒸留水9 ml中で透明溶液が得られるまで一緒に混合し、次いで脱気した。次いで、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カル

ボジイミド(EDC)の塩酸塩4.59gを加えた。混合物のpHを2.5N塩酸を連続的に加えることによりpH6～7に維持した。反応を周囲温度で6時間行った。次いで、反応媒体を透析装置(Spectra/por、カットオフ限界値12-14KD)に移し、1回当たりにつき4リットルの水に対して4回透析した。このようにして得られた沈殿物を水洗し、次いで乾燥した。コンドロイチン硫酸とポリメタクリル酸との目的とする共重合体を平均重量で $1.53 \pm 0.12$ g得た。コンドロイチン硫酸の標識として硫黄を使用すると、元素分析により、得られた共重合体中のコンドロイチン硫酸の重量%を測定することが可能になり、この値は $59 \pm 2$ %に相当する。

#### 実施例 2

L-リシン塩酸塩1.77g及びEDC2.76gを使用した以外は実施例1と同じ方法で操作を行った。得られた共重合体の重量は $1.06 \pm 0.15$ gであった。沈殿物中のCSの重量%は $55 \pm 2$ %であった。

#### 実施例 3

L-リシン塩酸塩7.06g及びEDC 8.21gを使用した以外は実施例1と同じ方法で操作を行った。得られた共重合体の重量は $1.61 \pm 0.12$ gであった。沈殿物中のCSの重量%は $61 \pm 1$ %であった。

#### 実施例 4

L-リシンに代えてヒスチジン 3 gを使用した以外は実施例1と同じ方法で操作を行った。得られた共重合体の重量は $1.94 \pm 0.01$ gであった。沈殿物中のCSの重量%は $48 \pm 3$ %であった。

#### 実施例 5

PMA 0.43g、L-リシン塩酸塩4.5g及びEDC 5.82gを使用した以外は実施例1と同じ方法で操作を行った。得られた共重合体の重量は $1.86 \pm 0.05$ gであった。沈殿物中のCSの重量%は $58 \pm 2$ %であった。

実施例 6

PMA 0.58g、L-リシンー塩酸塩5.45g及びEDC 7.05gを使用した以外は実施例 1と同じ方法で操作を行った。得られた共重合体の重量は $2.07 \pm 0.01$ gであった。沈殿物中のCSの重量%は $54 \pm 2$ %であった。

実施例 7

実施例 1 の共重合体の溶解性試験を下記の溶媒及び溶媒混合物：すなわち、pH 3及び7の水、アセトニトリル、エタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、アセトン、ジオキサン、トリエチルアミン、クロロホルム、石油エーテル、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、ベンジルアルコール、ヘプタン、イソプロピルアルコール、1,2-プロパンジオール、水／アセトン混合物(50%／50%)、水／エタノール混合物(50%／50%)中で行った。

前記共重合体はこれらの溶媒には溶解せず、その架橋特性を例証している。

重合体の酵素分解の研究1－分光学的研究

本発明者らは、ここでコンドロイチナーゼ、コンドロイチン硫酸を基材とする本発明の重合体の結腸の微生物相の酵素による分解を研究している。

実施例 1～6 の共重合体をpH7.3の緩衝液(酢酸塩／トリス／アルブミン)に懸濁させた懸濁物を調製し、それを数時間攪拌して安定化させた。得られた懸濁物はCS67mg／緩衝液 1 mlの量のCSを含有する。コンドロイチナーゼの溶液を前記懸濁物に含まれるCS 1 mg当たりにつき  $3 \times 10^{-3}$  EU(酵素単位)の量で加えた。得られた混合物を37℃でインキュベートした。所定の時間で、懸濁物を4℃で遠心分離し、次いで濾過した。得られた上清のUV吸収について研究を行った。CSの分解によって生ずる二糖は230～240nmに最大吸収をもつ [Yamagata, T. et al、J. Bio 1. Chem., 243(7) : 1523-1535(1968) ; Salyers, A. et al、J. Bacteriol., 143(2) : 772-780]。対照物は前記と同じ条件下で調製した未架橋CSの溶液である。

未架橋CSの分解及び実施例 1 で得られた共重合体の分解によって生じる二糖の

溶液中の出現の速度を以下の図1に示す。

これらの結果は、実施例1の共重合体が前記酵素により分解されることを示している。実施例1の共重合体の分解と対照物の分解を比較すると、前記重合体は架橋されているが、酵素によって迅速に分解されることが明らかである。

同じ試験を実施例2～6の共重合体について行った。得られた結果はCSを含有するこれらの共重合体がコドロイチナーゼによって迅速に分解されることを示している。

## 2-レオロジー研究

本発明の共重合体の酵素分解は、より小さいサイズの分子鎖の出現をもたらす、従って該共重合体を懸濁する媒体の粘度低下をもたらす。

実施例1の共重合体を緩衝液混合物(トリス/酢酸塩/アルブミン)に懸濁させた懸濁物を、前記の分光学的研究で使用した操作条件と同じ操作条件下で調製した。次いで、懸濁物4mlを37℃で維持した粘度計(Haake RS100)の円筒中でインキュベートした。初期粘度( $\eta$ )の測定を行った。次いで、水160mlに溶解したコンドロイチナーゼ0.8EUを前記懸濁物に加えた。対照は、酵素を添加することなく前期の操作条件下で調製し、水160mlに希釈した実施例1の共重合体の懸濁物である。粘度の評価は時間全体にわたって監視した。実験はそれぞれの試験について2回行った。

図2は、酵素の存在下(連続線)又は酵素の不存在下(点線)の実施例1の共重合体の懸濁物の粘度の評価の片対数グラフである。 $17 \pm 3$  mPa.sのオーダーである対照物の粘度は測定時間全体にわたって変化しない。一方、酵素の存在下では、粘度が55分間にわたって17mPa.sから3 mPa.sまで徐々に低下し、次いで半ば安定した。この粘度の著しい低下は酵素による共重合体の分解によって説明される。

さらにまた、同じ操作条件下で行った前記の分光学的研究及びレオロジー研究に続いて、酵素の存在下で55分間インキュベーションした後では、溶液中で検出されるCSの分解によって生じる二糖の一部だけであるが、肉眼で粘度の完全な低下を認めることができる。酵素による共重合体の幾つかの部分の分解は、共重合

体の3次元網目構造の崩壊を生じるのに十分である。

### 徐放性錠剤の研究

実施例 1 ～ 6 の架橋共重合体を篩い分けし、次いでアミノサリチル酸 (SASA) 及びステアリン酸マグネシウムと混合した (重量比 79.5/20/0.5)。次いで、直接圧縮により  $>100\text{N}$  の硬度をもつ 250mg 錠剤を調製した。

このようにして調製した錠剤について、回転羽をもつ装置 (DISSOLUTEST) 中で、50回転/分の攪拌下で  $37^{\circ}\text{C}$  で溶解試験を行った。使用した溶解媒体は pH1.2 及び 7.5 の緩衝液混合物 (酵素なし) であり、それぞれ人工胃液及び人工腸液に相当する。それぞれの製剤について、それぞれの媒体中で、試験を 3 回行った。所定の時間で、溶解媒体の試料を採取し、濾過した。SASA の投薬量判定は UV 分光分析により行った。

下記の表 1 に、人工胃液及び人工腸液の中で得られた SASA の初期投薬量の 50% を放出するのに要する時間 ( $t_{50\%}$ ) (時間で表示) を要約する。

表 1

実 施 例	$t_{50\%}$ (胃 液)	$t_{50\%}$ (腸 液)
1	2.88	7.66
2	1.42	1.61
3	6.48	8.29
4	1.22	1.59
5	7.94	8.65
6	7.96	11.05

胃液中では、 $t_{50\%}$  値は 1.2 時間から 8 時間まで変化し、このようにして共重合体の種類に従って活性成分の放出を調節することを可能ならしめる。これらの共重合体の中から、実施例 3、5 及び 6 の共重合体はそれぞれ 6.5 時間、7.9 時間及び 8 時間の  $t_{50\%}$  を有し、活性成分の放出を著しく和らげる。

腸液中では、 $t_{50\%}$  値は 1.6 時間から 11 時間まで変化し、これもまた共重合体

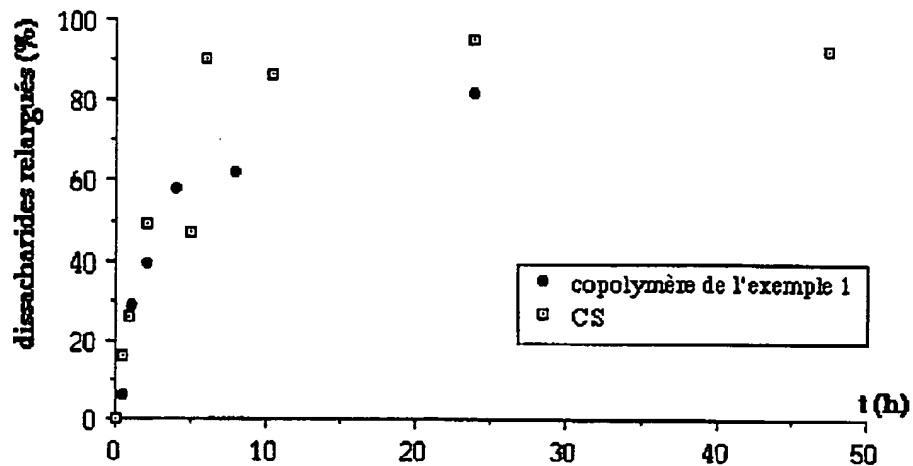
の種類に従って活性成分の放出を調節することを可能ならしめる。さらにまた、活性成分の放出の顕著な調節は、実施例 1、3、5 及び 6 の共重合体を用いて得

られる。事実、これらの共重合体を用いて得られる $t_{50\%}$ 値はそれぞれ7.7時間、8.3時間、8.7時間及び11時間である。

従って、前記の合成共重合体は該架橋共重合体の特性に従って徐放性医薬システムを創出することを可能ならしめる。さらに詳しくは、活性成分の放出を顕著に調節する性質をもち且つコンドロイチナーゼにより分解可能な共重合体は、微生物相の作用による結腸レベルでの徐放システムを創出するのに有用な候補であるように思われる。

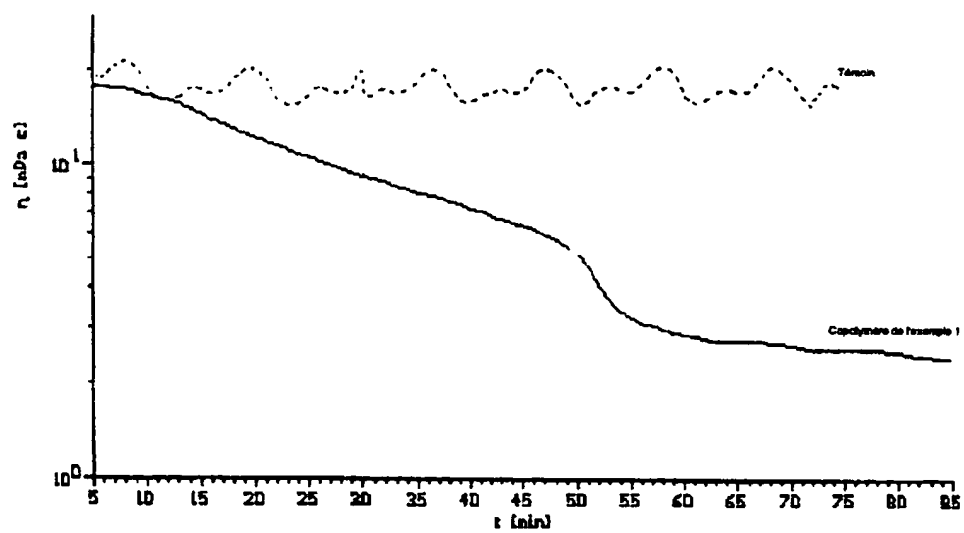
【図1】

Fig. 1



【図2】

Fig. 2



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter. Natl. Application No. PCT/FR 97/01534
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C08K5/17 C08B37/08 C08B37/06 C08B37/10 C08L5/08 C08L33/06 A61K9/20 //(C08L5/08,33:06),(C08L33/06,5:08)		
According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C08K C08B A61K C08L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 16881 A (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSAL) 14 November 1991 cited in the application see claims; example 5 ---	1-3,7,9, 11,12, 14-17, 20,23
A	US 4 026 851 A (GREENE) 31 May 1977 see abstract ---	1,6,7
A	WO 89 02445 A (GENZYME CORPORATION) 23 March 1989  see page 15; example 11 see claims see abstract --- -/-	1,2,7,8, 11,12, 14,15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  28 November 1997		Date of mailing of the international search report  09/12/1997
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5918 Patentlaan 2 NL - 2280 MV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer  Nazet, J-F



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/FR 97/01534

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	<p>US 5 017 229 A (BURNS ET AL.) 21 May 1991</p> <p>see column 3, line 55 - column 4, line 68  see column 9, line 55 - line 57  see claims</p> <p>---</p>	<p>1-3,7,8,  10,  14-16,18</p>
A	<p>EP 0 334 167 A (KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT)  27 September 1989  see the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1,2,4-6,  16,18</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 97/01534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9116881 A	14-11-91	AU 660147 B	15-06-95
		AU 8087791 A	27-11-91
		DE 527942 T	03-03-94
		EP 0527942 A	24-02-93
		ES 2048133 T	16-03-94
		HU 210497 B	28-04-95
		HU 64210 A	28-12-93
		IL 98087 A	14-11-96
		US 5525634 A	11-06-96
US 4026851 A	31-05-77	JP 1270577 C	25-06-85
		JP 52023152 A	21-02-77
		JP 59046272 B	12-11-84
WO 8902445 A	23-03-89	US 4937270 A	26-06-90
		AT 138940 T	15-06-96
		AU 606230 B	31-01-91
		AU 2482588 A	17-04-89
		CA 1332235 A	04-10-94
		DE 3855351 D	11-07-96
		DE 3855351 T	10-10-96
		DK 68990 A	17-05-90
		EP 0397652 A	22-11-90
		FI 94357 B	15-05-95
		JP 9183804 A	15-07-97
		JP 3502704 T	20-06-91
		NO 942763 A	16-03-90
		US 5527893 A	18-06-96
US 5017229 A	21-05-91	AT 151294 T	15-04-97
		AU 660282 B	22-06-95
		AU 8392491 A	23-01-92
		DE 69125609 D	15-05-97
		DE 69125609 T	17-07-97
		EP 0537292 A	21-04-93
		ES 2100954 T	01-07-97
		WO 9200105 A	09-01-92
		US 5527893 A	18-06-96
EP 334167 A	27-09-89	DE 3809764 A	05-10-89

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 97/01534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 334167 A		CA 1339194 A	05-08-97
		DK 142789 A	24-09-89
		ES 2054906 T	16-08-94
		HU 9500712 A	28-12-95
		JP 2006543 A	10-01-90
		US 5230901 A	27-07-93
<hr/>			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	FI	テマコード (参考)
C08L 77/04		C08L 77/04	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	ラバル, デニス		
	フランス国 エフー91140 ビルボン シュル イベツト, リュ デ 4 カント ン, 44		
(72)発明者	フエシ, アタン		
	フランス国 エフー69003 リヨン, リュ ドービニユ, 40		